

# コレステロール転送および逆転送の分子遺伝学的研究

著者	馬淵 宏
雑誌名	平成6(1994)年度 科学研究費補助金 一般研究(B) 研究成果報告書
巻	1992-1994
ページ	12p.
発行年	1995-03-01
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2297/47972">http://hdl.handle.net/2297/47972</a>

# コレステロール転送および逆転送の分子遺伝学的研究

(課題番号 04454235)

平成6年度科学研究費補助金 (一般研究B) 研究成果報告書

平成7年3月

研究代表者 馬 渕 宏  
(金沢大学医学部第二内科)

## はしがき

### 研究組織

研究代表者 馬淵 宏 (金沢大学医学部教授)

### 研究経費

平成4年度	2500	千円
平成5年度	2200	千円
平成6年度	1400	千円
計	6100	千円



8000-37143-X

金沢大学附属図書館

## 研究発表

### 出版物

#### 書籍

- 1 馬淵 宏：高脂血症.

亀山正邦、他 編「今日の診断指針」第3版 p.108-111, 医学書院, 1992.

2. 馬淵 宏：高脂血症.

細田嵯一 編、「今日の循環器疾患治療指針」 p.508-509, 医学書院, 1992.

3. 馬淵 宏：高脂血症.

杉本恒明、篠山重威 編「循環器疾患最新の治療」 p.465-469, 南江堂, 1992.

4. 馬淵 宏：高脂血症.

稲垣義明、多賀須幸男、尾形悦郎 総編集 「今日の治療指針」 p.509-510, 医学書院, 1992.

5. 小泉順二、馬淵 宏：高脂血症治療薬・抗血栓剤.

清水直容 編「血液障害のある患者への投薬」 p.155-164, ミクス, 1992.

6. 小泉順二、馬淵 宏：高脂血症.

阿岸鉄三 編「吸着療法マニュアル」 p.168-172, 金原出版, 1992.

7. 小泉順二、稲津明広、馬淵 宏：コレステリルエステル転送蛋白(CETP).

亀田治男、松橋 直、山中 学、内藤周幸 編 メデイコピア27 「高脂血症をめぐって」 p.79-90, 富士レビオ(株), 1992.

8. 梶波康二、馬淵 宏：家族性高コレステロール血症.

亀田治男、松橋 直、山中 学、内藤周幸 編：メデイコピア27 「高脂血症をめぐって」 p. 142-149, 富士レビオ(株), 1992.

9. 梶波康二、馬淵 宏：家族性高コレステロール血症.

古庄敏行、外村 昌、清水信義、北川照男 編：「臨床遺伝学[III]」 p.350-355, 診断と治療社, 1993.

10. 伊藤英章、馬淵 宏、竹田亮祐：アポ蛋白異常症.

古庄敏行、外村 昌、清水信義、北川照男 編：「臨床遺伝学[III]」 p.367-373, 診断と治療社, 1993.

11. 梶波康二、馬淵 宏：家族性高コレステロール血症.  
井村裕夫、岡 哲雄、芳賀達也、岸本英爾 編：「レセプター 基礎と臨床」  
p.770-779, 朝倉書店, 1993.

12. 馬淵 宏：I. 高脂血症.  
井村裕夫、尾形悦郎、高久史麿、垂井清一郎 編：最新内科学大系 77 「妊娠、分娩、産褥と内科疾患」 p.201-208, 中山書店, 1994.

## 学会誌等

1. 臨床症状について ー見逃してはならない所見ー.  
馬淵 宏：  
Medicina 29: 385-388, 1992.

2. 血清リポ蛋白およびリポ蛋白レセプターの異常による高脂血症.  
馬淵 宏：  
生物物理化学 36:56-60, 1992.

3. 高脂血症と遺伝子異常.  
馬淵 宏：  
内科 69:1406-1412, 1992.

4. LDLアフェレーシス.  
馬淵 宏：  
現代医療 24:137-141, 1992.

5. HMG-CoA reductase inhibitor の開発と類似薬品.  
馬淵 宏：  
クリニカ 19:11-18, 1992.

6 高コレステロール血症.  
馬淵 宏：  
日本医事新報「ジュニア版」 313:9-17, 1992.

7. 動脈硬化の遺伝子診断.

馬渕 宏：

医学のあゆみ 162:647-652, 1992.

8. 家族性高コレステロール血症と冠動脈硬化.

馬渕 宏：

Cardiac Practice 4:45-50, 1992.

9. 脂質代謝異常：診断と治療の進歩. 1. 原発性高脂血症. 2) 高コレステロール血症.

馬渕 宏：

日本内科学会雑誌 81:24-30, 1992.

10. HMG-CoA reductase inhibitor.

小泉順二、馬渕 宏：

臨床医 18:430-434, 1992.

11. 家族性高コレステロール血症.

梶波康二、馬渕 宏、竹田亮祐：

臨床と研究 69:392-396, 1992.

12. リポ蛋白受容体とその異常.

梶波康二、馬渕 宏：

Medical Practice 9:565-571, 1992.

13. II 型高脂血症とLDL Receptor.

梶波康二、馬渕 宏：

最新医学 47:946-953, 1992.

14. 家族性高コレステロール血症.

梶波康二、馬渕 宏：

Modern Physician 12:1119-1124, 1992.

15. 検査値のみかた. HDLコレステロール.

稲津明広、馬渕 宏：

臨床医 19:増刊号 221-224, 1993.

16. DNA診断／アポ蛋白異常症（遺伝子変異とその検査法）.

八木邦公、馬渕 宏：

臨床医 19:増刊号 439-443, 1993.

17. 家族性高脂血症.

馬淵 宏 :

日本老年医学会雑誌 30: 188-192, 1993.

18. 高脂血症と動脈硬化発生.

馬淵 宏 :

The Lipid 4:15-21, 1993.

18. 高脂血症管理と冠動脈硬化退縮.

馬淵 宏 :

現代医療 25:121-126, 1993.

19. 原発性高脂血症の分類を臨床にどう活用するか.

馬淵 宏 :

診断と治療 81: 788-794, 1993.

20. 高脂血症治療薬の種類と特徴.

小泉順二、馬淵 宏 :

内科 72:73-78, 1993.

21. 家族性高コレステロール血症の診断と治療のコツ.

馬淵 宏 :

Chronic Disease 4:475-484, 1993.

22. コレステロールの転送と逆転送.

馬淵 宏 :

医学のあゆみ 167:839-842, 1993.

23. ホモ接合体性家族性高コレステロール血症における遺伝子解析.

八木邦公、松下裕之、梶波康二、馬淵 宏 :

臨床分子医学 1:602-609, 1993.

24. コレステロールの転送と逆転送異常と動脈硬化.

馬淵 宏 :

動脈硬化 21:459-466, 1993.

25. CETP欠損症.

小泉順二、稲津明広、馬淵 宏 :

The Lipid 4:390-393, 1993.

26. 遺伝性高脂血症の新たな展開.

小泉順二、稲津明広、馬淵 宏：  
臨床病理 41:519-526, 1993.

27. 高血圧症と高脂血症.

稲津明広、小泉順二、馬淵 宏：  
治療 75:193-198, 1993.

28. 高脂血症の診断と成因.

馬淵 宏：  
現代医療 25:308-315, 1993.

29. 虚血性心疾患・脳血管障害を伴った高脂血症の治療.

竹越忠美、馬淵 宏：  
臨床と薬物治療 12:224-230, 1993.

30. 高脂血症と抗高脂血症薬.

竹田和貴、旭 満里子、酒井雪子、立花誉司、金田真由子、中島恵美、市村藤雄、馬淵 宏：  
月刊薬事 35:1449-1461, 1993.

31. 家族性高コレステロール血症.

小泉順二、馬淵 宏：  
現代医療 25:749-754, 1993.

32. イントロン 1 4 スプライシング異常によるコレステリルエステル転送蛋白 (CETP)欠損症.

稲津明広、小泉順二、馬淵 宏：  
動脈硬化研究の進歩 14:89-98, 1993.

33. 長寿症候群.

馬淵 宏、小泉順二、稲津明広、原城達夫：  
BIOclinica 9:46-51,1994.

34. リスク疾患の予防ー遺伝的背景と自然経過ー 高脂血症

馬淵 宏、小泉順二、梶波康二、稲津明広、八木邦公、原城達夫、松下裕之、東方利徳、北谷真子：



nano GIGA 3:40-46,1994.

35. ホモ接合体性家族性高コレステロール血症における低比重リポ蛋白受容体遺伝子変異に関する研究

八木邦公

金沢大学十全医学会雑誌 103 : 81-95、1994.

36. 家族性高コレステロール血症 (LDL受容体異常症)

梶波康二、八木邦公、馬淵 宏 :

医学のあゆみ 172 : 272-275、1995.

37. 抗高脂血症薬

梶波康二、馬淵 宏 :

Medicina 31 : 2593-2597、1994.

38. 抗高脂血症薬の使いわけとその効果

梶波康二、馬淵 宏 :

臨床科学 30 : 1517-1522、1994.

39. Enhanced cholesteryl ester transfer protein activities and abnormalities of high density lipoproteins in familial hypercholesterolemia.

Inazu A, Koizumi J, **Mabuchi H**, Kajinami K, Takeda R: Horm Metab Res 24:284-288,1992.

40. Compound heterozygote of cholesteryl-ester transfer protein deficiency in a patient with hyperalphalipoproteinemia.

Takegoshi T, Haba T, Kitoh C, Inazu A, Koizumi J, **Mabuchi H** and Takeda R: Atherosclerosis 96:83-85,1992.

41. Serum apolipoproteins in heterozygous familial hypercholesterolemia.

Kajinami K, **Mabuchi H**, Koizumi J, Takeda R: Clin Chim Acta 211:93-99,1992.

42. Propranolol for probucol-induced QT prolongation with polymorphic ventricular tachycardia.

Kajinami K, Takegoshi N and **Mabuchi H**: Lancet 341:124-125,1993.

43. Rapid detection and prevalence of cholesteryl ester transfer protein deficiency caused by an intron 14 splicing defect in hyperalphalipoproteinemia.

Inazu A, Koizumi J, Haraki T, Yagi K, Wakasugi T, Takegoshi T, **Mabuchi H** and

Takeda R: Human Genetics 91:13-16,1993.

44. Reduction of lipoprotein (a) by LDL-apheresis using a dextran sulfate cellulose column in patients with familial hypercholesterolemia.

Koizumi J, Koizumi I, Uno Y, Inazu A, Kajinami K, Haraki T, Yagi K, Kamon N, Miyamoto S, Takegoshi T, **Mabuchi H**, Takeda R, Tani N and Takada S: Atherosclerosis 100:65-74,1993.

45. Abdominal aortic aneurysms in familial hypercholesterolemia - case reports.

Kita Y, Shimizu M, Sugihara N, Shimizu K, Miura M, Koizumi J, **Mabuchi H** and Takeda R: Angiology 44:491-499,1993.

46. Quantification of coronary artery calcification using ultrafast computed tomography: Reproducibility of measurements.

Kajinami K, Seki H, Takekoshi N, **Mabuchi H**: Coronary Artery Dis 4: 1103-1108,1993.

47. Genetic cholesteryl ester transfer protein deficiency caused by two prevalent mutations as a major determinant of increased levels of high density lipoprotein cholesterol.

Inazu A, Jiang X-C, Haraki T, Yagi K, Kamon N, Koizumi J, **Mabuchi H**, Takeda R, Takata K, Moriyama Y, Doi M and Tall A: J Clin Invest 94: 1872-1882, 1994.

48. Molecular genetics of cholesterol transport and cholesterol reverse transport disorders (Familial hypercholesterolemia and CETP deficiency) and coronary heart disease.

**Mabuchi H**, Yagi K, Haraki T, Matsushita H, Inazu A, Kajinami K and Koizumi J: Ann New York Acad Sci. 748:333-341,1995.

## 口頭発表

1. 馬淵 宏：高脂血症の診断と治療.

第3回日本内科学会北陸支部・生涯教育講演. 1992.3.1. (金沢)

2. 馬淵 宏：サテライトシンポジウム「冠動脈硬化と高コレステロール血症」；高コレステロール血症治療の実際.

第56回日本循環器学会. 1992.3.24. (東京)

3. 馬淵 宏: シンポジウム「内科診療の実際」; 高脂血症患者をどう診るか. 第89回日本内科学会総会. 1992.4.4. (東京)

4. 馬淵 宏: シンポジウム「成人病の体質」2. 高脂血症の体質と遺伝子異常. 第42回日本体質学会総会. 1992.9.11-12. (金沢)

5. 馬淵 宏: シンポジウム「村上元孝教授追悼」; 家族性高脂血症.  
日本老年病学会総会. 1992.11.16-21. (金沢)

6. 馬淵 宏: 会頭講演. コレステロール転送および逆転送異常と動脈硬化. 日本動脈硬化学会平成4年度冬季大会. 1992.12.3-4. (金沢)

7. 馬淵 宏: シンポジウム「脂質生化学と分子遺伝学との接点」; コレステロール転送および逆転送異常症の分子遺伝学.  
第35回日本脂質生化学研究会. 1993. 6.4-5. (東京)

8. 馬淵 宏: サテライトシンポジウム「Management for ischemic heart disease with hyperlipidemia」  
第41回日本心臓病学会. 1993.10.6. (福岡)

9. Mabuchi H, et al.: Workshop; Reverse cholesterol transport. Probucol did not decrease HDL-cholesterol levels in a homozygous patient with cholesteryl-ester transfer protein (CETP) deficiency. XI International Symposium on Drugs Affecting Lipid Metabolism. May 13-16, 1992. (Florence, Italy)

10. Mabuchi H, et al.: Cholesteryl-ester transfer protein (CETP) deficiency and familial hyper-HDL-cholesterolemia. First IUBMB Conference. Biochemistry of Disease. June 1-6, 1992. (Nagoya, Japan)

11. Mabuchi H: Coronary heart disease in familial hypercholesterolemia. The 2nd International Symposium on Multiple Risk Factors in Cardiovascular Disease. Oct. 5-8, 1992. (Osaka, Japan)

12. Mabuchi H: Molecular genetics of LDL-receptor mutations and CETP deficiency. The 12th Sennri Seminar International Conference of Lipoproteins, Thrombosis and Atherosclerosis. Oct. 16-19, 1992. (Shizuoka, Japan)

13. Mabuchi H: Special lecture; Detection and treatment of coronary heart disease in familial hypercholesterolemia. 36th Annual Meeting of the Korean Society of Circulation. Nov. 26,27, 1992. (Soeul, Korea)

14. Mabuchi H: Special lecture; Molecular genetics of LDL receptor mutations (Familial hypercholesterolemia, FH) and CETP deficiency (Familial hyper-a-lipoproteinemia), and coronary heart disease. 1993 Symposium on Dyslipidemia Update of the Society of Internal Medicine of Republic of China. Feb. 28, 1993. (Taipei, Taiwan)

15. Mabuchi H: Special lecture; Molecular genetics of hyperlipidemias and control of atherosclerosis in Japan. Seminar on Directions and Guidelines of Research Atherosclerosis in Thailand. May 7, 1993. (Bangkok, Thailand).

16. Mabuchi H: Trends in serum lipid levels in Japanese. The 1st International Workshop on Atherosclerosis Research of Australia-Japanese Cooperation. Jan. 20-21, 1994. (Tokyo, Japan).

## 研究成果

[1] FHのLDLレセプター(LDL-R)遺伝子異常：ホモFH患者18家系20例とヘテロFH患者200例のDNAをPCR-SSCP法、direct sequencing法を導入し、新たなLDL-R遺伝子の点変異を発見した。①FH-Tsurugaはエクソン6のGからTへの点変異により280番のAspがTyrに変異していた。この変異はTrue homozygote3例とヘテロ接合体6例が確認された。②FH-Kanazawa-2はエクソン14のCからTへの点変異により664番のProがLeuに変異していた。同一の変異が欧米でも見いだされ、FH-Gujeratと命名されているが、ハプロタイプのパターンは異なっており、本例は新たな変異と確認された。③FH-Moriokaはエクソン9のCからTへの点変異により395番のArgがTrpに変異したものであった。FH-Moriokaのtrue homozygotesを示す2例は現在69歳、72歳とホモFH患者としては長寿であった。④FH-Nanao；今回新たにホモFH患者でLDL-R遺伝子異常を発見しFH-Nanaoと命名した。

[2] CETP遺伝子異常症：PCR-SSCP法にて、CETP遺伝子の新たな2変異を発見した。エクソン14とイントロン14の接合部のG→A点変異に加えて、2番目の変異としてイントロン14の接合部（+3）にTの挿入が確認された。この変異は1例しか発見されていない。3番目の変異はエクソン15の442番目のアスパラギン酸からグリシンへの点変異で、60家系でホモ4例、ヘテロ84例が発見された。これらのCETP遺伝子異常は一般人214人中20例と高頻度であった。

[3] FHとCETP欠損症の合併例：LDL-R遺伝子異常とCETP遺伝子異常の合併例が16例発見されたが、4例に狭心症、4例に心筋梗塞が見いだされた。このことからHDLの抗動脈硬化作用はLDLの動脈硬化作用より弱いと考えられた。

以上の成果は別添の学会誌別刷に発表した。